

コホート研究を計画する時に考えるべき統計学的事項

—REACH, J-TRACE, MAGIC スタディの経験を通じて—

折 笠 秀 樹*

Statistical considerations in designing cohort studies:
from my experience of REACH, J-TRACE, MAGIC studies

Hideki Origasa

本稿はコホート研究のデザインをする時に、統計専門家が医学研究者と協力する際のポイントについて述べている。著者が関与している3つのコホート研究（REACH, J-TRACE, MAGIC）を例に挙げた。そのポイントとは、関連する医学知識を得ること、研究のアウトライン（PECOで象徴）を作ること、目的を明確化させること、症例数と追跡期間を決めること、解析計画書を書くこと、研究申請書の執筆を医学研究者と協力して行うことなどである。本稿では3つのコホート研究での経験を通じてポイントを解説する。コホート研究における統計学専門家の関与が本邦でも重要になりつつあり、次第に米国並みになっていくことを期待する。

This article describes the points to consider for a statistician in collaboration with medical investigators when she or he creates an appropriate and realistic design of the cohort study. Three cohort studies (REACH, J-TRACE, MAGIC) that the author has been involved are first introduced. Points are to obtain medical knowledge; to outline the sketch (called PECO) of the study; to clarify objectives such as incidence; to determine sample size and follow-up duration; to write an analysis plan; and to assist medical investigators to prepare a proposal. It exhibits many of my experiences in three cohort studies. This statistical collaboration in cohort studies is really needed to catch up the level of US environment.

Key Words and Phrases: 研究デザイン, コホート研究, 症例数設計, 統計解析計画書

1. はじめに

Kelsey, et al. (1996), Miller, et al. (2005), Rosenbaum (2001) らが述べているように、コホート研究は時間軸を伴う縦断研究である。しかも、そこでは何らかの介入は伴わないことから、観察研究に分類される。このようなコホート研究で詳細な計画書を作ることは少なかったが、近年では臨床試験並みの計画書を作るようになってきた。また、統計学的考察についてもかなり詳細な計画を立てるようになってきた。著者は最近3つのコホート研究に統計学専門家として関与した。それらは、全部で6万例を超える患者を含む国際的なコホート研究であるREACH研究、日本国内で1万例を目標に登録中のJ-TRACE研究、そしてこれから始まろうとしているMAGIC研究の3つである。REACH研究のデザイン論文は Ohman, et al. (2006)

* 富山大学大学院医学薬学研究部 バイオ統計学・臨床疫学, 〒930-0194 富山県富山市杉谷 2630 番地
E-mail: horigasa@las.u-toyama.ac.jp

に示され、ベースライン論文は Bhatt, et al. (2006) に示された。J-TRACE 研究の概要は池田-内山-折笠 (2005) に示された。これら3つのコホート研究を立ち上げるときに統計学専門家の立場から考案したことを、これからコホート研究に参画しようとする統計学専門家に向けて述べる。

2. 3つのコホート研究の概略

第一の REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health) 研究は国際的なコホート研究であり、対象は動脈硬化性血栓症の危険因子を有する外来患者約 68,000 人である。これは住民コホートではなく患者コホートなので、時に疾患レジストリー研究と呼ぶこともある。日本からは約 5,200 人の対象が登録された。その後、12 ヶ月後と 21 ヶ月後に追跡調査が予定されている。このような患者の予後予測に加えて、心筋梗塞・脳梗塞といった重篤なイベントを起こしやすい危険因子を探ることが研究目的であった。現在では 12 ヶ月後の追跡データが全世界で固定されようとしている段階である。デザイン論文 (Ohman, et al. (2006)) 及びベースライン論文 (Bhatt, et al. (2006)) はすでに出版済みである。

第二の J-TRACE (Japan Thrombosis Registry for Atrial fibrillation, Coronary or cerebrovascular Events) 研究は本邦だけのコホート研究であり、対象は心筋梗塞・脳梗塞・心房細動のいずれかの既往がある患者である。現在登録が進行中であり、全国で 10,000 人を登録する予定である。REACH 研究と異なるのは、病名で登録基準を設けている点である。追跡については 1 年目、2 年目、及び 3 年目までの転帰を調査する予定である。エンドポイント (評価項目) は REACH 研究と同様、心筋梗塞・脳梗塞そして血管 (心臓及び脳) 死である。ポジション論文 (池田-内山-折笠 (2005)) は出版済みであるが、デザイン論文はまだ出版されていない。ベースライン論文は、登録終了予定の 2006 年 12 月以降に作成する。

第三の MAGIC (Management of Aspirin-induced Gastro-Intestinal Complications) 研究は J-TRACE 研究と患者登録条件は似ているが、消化性潰瘍の発現にターゲットを置いているため、アスピリンの服用者に対象を限定している。このようにして、この研究の目的はアスピリン服用に伴い消化性潰瘍がどの程度発現するか、消化性潰瘍の危険因子はないか、そしてそれが胃薬の服用でどのくらい軽減されるかを観察する研究といえる。従って、エンドポイント (評価項目) は上記の 2 研究とは異なり、内視鏡による潰瘍の有無になっている。この研究は計画書がほぼ固定されつつある段階にあり、実際の研究開始は 2006 年末の予定である。

3. 統計学的考察事項

REACH 研究は国際的共同研究なので、統計学的考察は欧米のほうで行われたが、J-TRACE 研究及び MAGIC 研究については、統計学専門家として関与している著者が統計学的な考察を行ってきた。その中で経験を踏まえて、ポイントを全般的に述べる。

3.1 病気を知ること

これらの研究は臨床研究であって、統計学的考察が主目的ではなく、あくまでも臨床上の成果を得ることが主目的である。その点をよく理解して共同することが肝要である。また、それに当っては該当する疾患及び症候群などについて勉強することが必要になる。今回は動脈硬化性血栓症であるが、それらはどのくらいの人があるのか、危険因子として何が知られているか、この研究を通して調べたい仮説を明確にさせる努力をすることなどが挙げられる。

3.2 PECO を考えること

臨床研究の報告を読むとき、あるいは臨床研究の計画を練るときに、著者は常々 PECO を意識するようにしている。P とは対象 (Participants) である。E とは曝露 (Exposure) である。

それに加えて、もし対照群があればそれについても考える。MAGIC 研究では、E として特定の胃薬（プロトンポンプインヒビター、略して PPI）を想定した。C は交絡（Confounding）である。つまり、このような臨床研究を行うに際して、ベースライン情報としてどのような項目を含めておくかをよく考える。これを漏れなく調査しておかないと、後でその結果は交絡、つまり別の原因ではないかと疑われることになる。O は結末（Outcomes）である。つまり、臨床試験でよく言われるエンドポイント（評価項目）のことである。

REACH と J-TRACE は対象が少し違うものの、よく似たような研究なので、PECO もほぼ同様である。しかし、MAGIC は主に循環器・神経内科と消化器内科の合作なので、PECO は異なる。P は基本的に J-TRACE の P と同じだが、アスピリン服用者という点が異なる。また、O は潰瘍発現なので J-TRACE とは全く異なる。すなわち、P は主に循環器・神経内科で対処し、O は消化器内科で対処するという両科共同コホート研究である。MAGIC での C は消化性潰瘍に影響する項目のためピロリ菌感染や胃の内視鏡所見（びらんなど）とし、REACH や J-TRACE が高血圧や糖尿病といった基礎疾患だったのに比して大きく異なる。

3.3 研究目的を明確にすること

臨床疫学では、その疑問の内容として Table 1 のように分類している。そして、臨床上の疑問別に最適な研究デザインが推奨されている。それでは、J-TRACE 及び MAGIC 研究で研究目的を何にしたかに関して、考えてきたことを述べる。

J-TRACE では、第一の目的は発現率（Incidence）である。対象が動脈硬化性血栓症なので、心筋梗塞・脳梗塞・（心・脳）血管死の発現率を推定したいことが目的である。日本人も動脈硬化性血栓症は欧米並みの有病率があると言われているが、日本人は欧米人に比べて心筋梗塞の発現率が 3 分の 1 程度と言われている。一方、脳梗塞は欧米人と同等あるいは多めであるという報告もあるが、こちらも明確にはなっていない。そこで、本研究ではこのような重要なイベントの発現率の推定に焦点を当てた。

第二の目的は、病気の原因（Etiology, risk factor）について知ることである。このような患者において、（心・脳）血管イベントを起こすリスクが高いのはどのような患者かを見極めるのが目的である。ある程度の症例数を集めないと、リスクが相当高い危険因子しか検出することはできない。オッズ比で 2 以上のものであれば、比較的少ない症例数でも検出できるかもしれないが、そのような大きい因子はすでに知られている。それよりも小さいが、大切な危険因子を探るのが目的になる。そのためにどの程度の症例数を確保すればよいか、これを算定するのが統計専門家の一つの役割になる。危険因子の程度を扱うときにはオッズ比を用いることが多いが、コホート研究なので発現率の比、すなわちリスク比を推定することも可能である。従って、リスク比で議論するほうが望ましいが、本研究のように発現率が 1% 程度と低いときには

Table 1 Research questions appeared in clinical studies and the appropriate study designs to answer them

Research question	Appropriate study design
Diagnosis	Cross-sectional
Prevalence	Cross-sectional
Risk or etiology	Case-control, Cohort
Incidence	Cohort
Prognosis	Cohort
Treatment	RCT*
Prevention	RCT*

*RCT: Randomized Controlled Trial

オッズ比とリスク比はほぼ同じ値をとるので、本稿ではオッズ比を用いて議論した。さらに、検知したいオッズ比だけでなく、全体としてイベント発現率の予想値も症例数設計には必要となる。その辺の情報を収集する能力も必要となる。これについては、次の節で事例を挙げて述べる。

第三の目的は予後（Prognosis）である。動脈硬化性血栓症の予後を見たいわけだが、何年目まで調べるかを明らかにする必要がある。予後という、発現率よりもさまざまな問題を包含している。たとえば、追跡率であるとか、お薬であれば服薬状況なども含まれる。さらに、追跡期間中の有害事象なども調査対象になるだろう。ここでいつも問題になるのは、何年まで追跡する必要があるかという議論である。これは症例数設計にも影響するし、また臨床的にも追跡年数については根拠がある。たとえば、MAGIC 研究でアスピリンによる消化性潰瘍は1年以内に起こる症例でその疑いが強いこと、さらにアスピリンを1ヶ月以上服用している患者を対象にしたので長期リスクも見ることができると判断し、1年追跡で固定とした。このように、追跡期間を1年と固定しているので、不確定要素が減る分、症例数設計では明確な回答が出せる。

MAGIC 研究ではもう一つ副次目的を設けた。それは、PPI 投与による潰瘍の予防効果（Prevention）を見ることである。Table 1 に示したように、予防効果の立証には RCT デザインが最も適している。コホート研究では未知の交絡まで調整できないので、これらの立証を完璧に行うことは不可能である。しかし、既知の重要な交絡は調整可能なので、ある程度は予防効果についても知見が得られるだろうと希望できる。

3.4 標本サイズ及び追跡期間を決めること

コホート研究を計画するとき、統計学専門家が一番頼りにされるのは症例数設計である。何例を登録すればよいかを見積もってくださいというものである。著者は症例数設計の成書（Machin, et al. (1997)）と統計ソフト（nQuery™）を利用することが多い。

コホート研究では単なる症例数だけでなく、追跡年数が影響してくる。そこで、症例数×追跡年数、すなわち情報時間が重要な概念となる。この情報時間を使えば、追跡年数が患者ごとに異なっても容易に扱うことができる。実際、コホート研究でも終点を固定した場合、最初に登録された症例と最後に登録された症例で追跡期間が異なる。3 研究のうち、J-TRACE 研究だけが追跡期間を固定しなかった。

まず、J-TRACE 研究での事例を示す。当初の計画を Figure 1 に示した。当初は 15,000 例を登録する予定であったが、現実的問題から途中で 10,000 例に下降修正した。また、登録期間も 1 年から 1.5 年に途中で変更したが、ここでは当初計画について述べる。本研究では終了時を固定したので、1 例目は 3 年追跡されるが、最終の 15,000 例目は 2 年しか追跡されない。追跡途中での脱落（Attrition）を 20% と仮定したため、全体の情報時間は、2.5（年）×15,000（人）×0.8=30,000 人年になる。1 回目の中間解析は登録終了時、2 回目は追跡の半分時点、そして最終解析を計画した。一様分布で登録・脱落すると仮定すると、容易な計算により、1 回目の中間解析時点では 6,000 人年の情報が集まっている勘定になる。年あたりの発現率を 3% と仮定すると、二項分布の正規近似式により、±0.43% の精度（2.57~3.43%）の推定が可能になる（Table 2）。ここで、精度とは 95% 信頼区間で定義した。同様にして、2 回目の中間解析での精度は ±0.25%、最終解析では ±0.19% と精度は上がる。

危険因子の探索という点に関しては、オッズ比を指標として検討した（Table 2）。まず対象を 5 群（quintiles）に分け、最小リスク群のイベント発現率を年率 1% と仮定した。そして、最小リスク群に対するその他 4 群のオッズ比を求める。Chi-square test での症例数設計法を用いて、1 回目の中間解析時にはオッズ比 2.55 まで、2 回目の中間解析時は 1.79 まで、そして

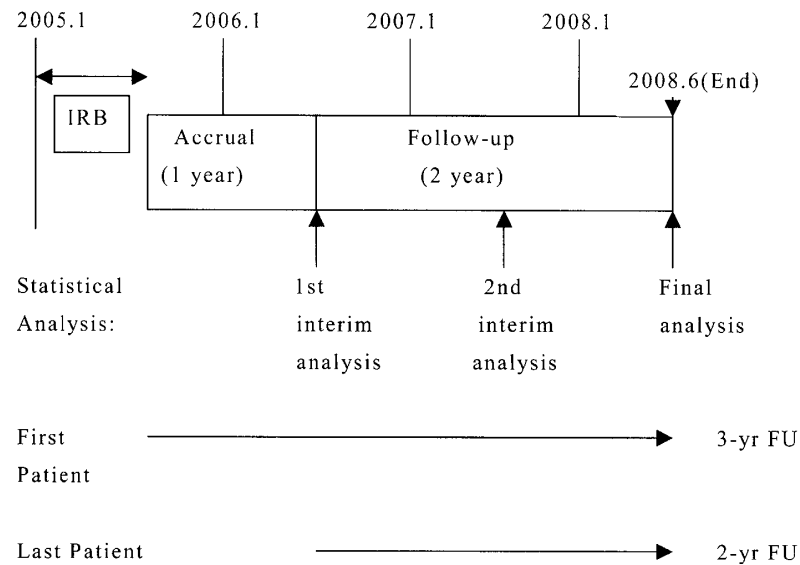


Figure 1. A preliminary research schedule of the J-TRACE.
Two interim analyses are to be planned.

Table 2 Statistical considerations for the first and second interim and final analyses in the J-TRACE study

	1 st	2 nd	Final
Follow-up (person-year)	6,000	18,000	30,000
Precision in incidence*	$\pm 0.43\%$	$\pm 0.25\%$	$\pm 0.19\%$
	2.57-3.43%	2.75-3.25%	2.81-3.19%
Odds ratio to detect**	2.55	1.79	1.59

* It assumed that an annual event rate would be 3% per year. An interval of the precision indicates a 95% confidence interval.

** As a quintile, it assumed that an event rate in the lowest risk group would be 1% per year, with 80% power.

最終時には 1.59 までなら検出できる（検出力 80% として）と算定した。最小リスク群の発現率を変化させて感度分析してみると、1 回目の中間解析では発現率が予想よりも低いと検知能力が大きく低減していたが、最終時ではそれほど影響のないことがわかった（Figure 2）。

次に、MAGIC 研究での事例を見よう。本研究では、2,000 例を登録目標に決定した。まず、アスピリン投与に伴う潰瘍発現率（年率）が、どのくらいの精度で推定可能かを算出した。Figure 3 に示したが、予想発現率を 10% とすると、推定精度 1.5% であれば、予定している 2,000 例で十分であることが分かる。発現率がそれよりも高くなる（15%）か、あるいは推定精度をもっと良くしたければ、2,000 例では不十分ということになる。

危険因子の探索という観点については、リスク比が 1.5 以上（対照群の発現率を 10% とした）の危険因子を検出するには、1 群 700 例あればよいことがわかる（検出力 80%，1:1 を仮定）。これは通常の chi-square test を前提にした、比率の検定のための症例数設計で算出された。

第三の目的は PPI による潰瘍抑制効果の検討であるが、アスピリン服用者の中で PPI を併用している割合は 3~5% と見積もられている。次に、PPI 併用によりアスピリン潰瘍をどのくらい抑制できるかであるが、相対で 40%~60% とあいまいであった。これらの 2 要素に加えて、検出力も加味し、症例数設計を試みたのが Table 3 である。対照群（PPI 非使用群）で

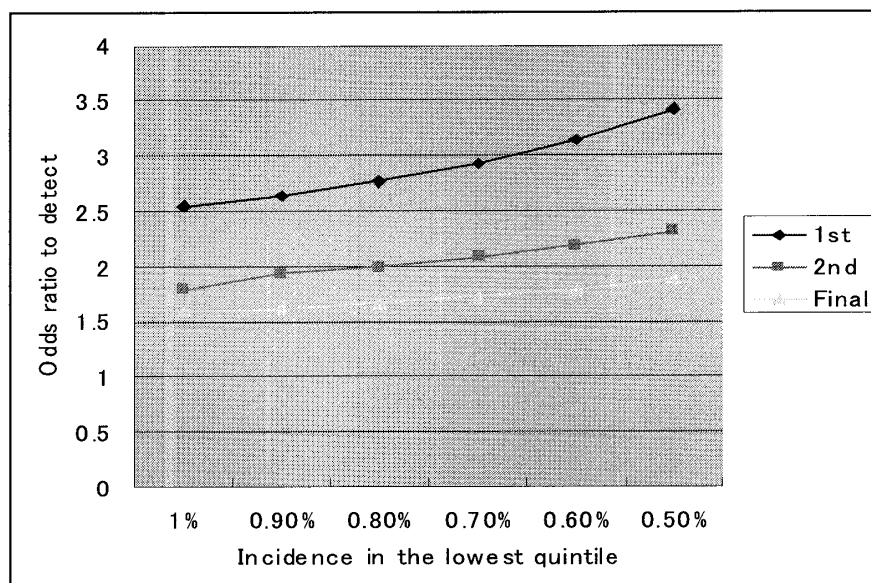


Figure 2 Sensitivity analysis to find the level of odds ratio that the J-TRACE could detect as a basis of the projected sample size (80% power)

We set the variables as being the occasion of analysis (1 st, 2 nd, and final analyses) and the incidence in the lowest risk group.

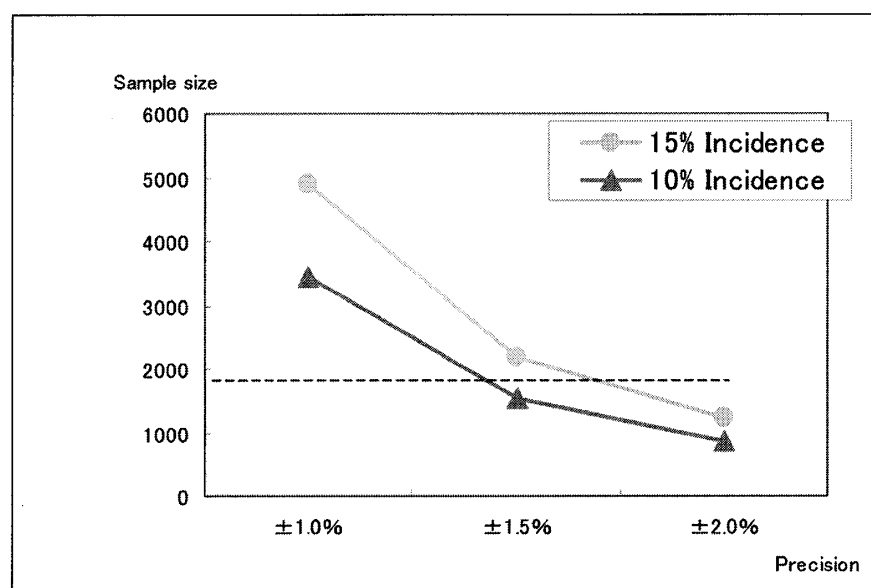


Figure 3 Sample size calculation for estimating the incidence of ulcer due to aspirin against the precision

The MAGIC study determined the sample size to be 2,000. Precision was defined by a 95% confidence interval.

の潰瘍発現率を10%と仮定し、PPI併用群では4%にまで低減する（相対で60%低下）と仮定する。このとき、PPI併用割合が5%であれば1,968例必要（50%検出力）であるが、検出力を80%に上げると3,294例も必要になる。しかし、併用割合が7.5%まで高くなれば、必要症例数は約32%減少する。どれだけPPIが併用されるかも重要ポイントだとわかったので、それがMAGIC研究のモニタリングにも反映されることであろう。

Table 3 Sample size calculation for evaluating the PPI effect on alleviating ulcer induced by aspirin in the MAGIC study

Incidence in Control	Incidence in PPI	Prevalence of PPI	Sample size	
			Power 50%	Power 80%
10%	3%	5.0%	1,440	2,288
10%	3%	7.5%	970	1,561
10%	4%	5.0%	1,968	3,294
10%	4%	7.5%	1,329	2,247
10%	5%	5.0%	2,847	4,979
10%	5%	7.5%	1,927	3,397

3.5 解析計画を立てること

このような大規模コホート研究では、当初から多くの解析計画を提示することはあまりない。その代わり、多くの研究者から解析提案を後に公募する形式が多い。ここでは、当初の主たる解析計画として J-TRACE で設定したものを示す。

種々のイベント発現率の推定が第一目的であったので、その推定には二項分布の正規近似式により、発現率の 95% 信頼区間を求める。また、コントロール群に対するリスク群の種々のイベント発現率比 (Incidence rate ratio, IRR) は、以下のような Poisson 近似式を用いて 95% 信頼区間を求める。

$$IRR = (a/PY_1)/(b/PY_2)$$

$$\log(IRR) \pm 1.96\sqrt{1/a + 1/b}, \text{ then exponentiate it}$$

ここで、 PY_1 とはリスク群の追跡人年、 PY_2 はコントロール群の追跡人年、 a はリスク群のイベント発現数、 b はコントロール群のイベント発現数である。種々のイベントに影響する危険因子の解析には、多変量解析の手法を用いることとした。イベント発症の有無に関しては Logistic 回帰、追跡期間当りのイベント発症率の解析では Poisson 回帰を用いる計画とした。

3.6 研究提案書を作ること

大規模な臨床試験やコホート研究では、当初計画する解析はもちろんあるが、事後に多くの解析提案をするのが一般的ではないかと思われる。それらは事後分析なので、もちろん一部バイアスは否めないが、それを認めたとうえでいろいろな解析提案がなされる。国際的な REACH 研究では、ベースラインデータが固定された時点で、関係する研究者より研究提案書が公募された。ベースラインデータだけでも、100 件程度の研究提案書が出たように記憶している。そして、出版委員会でどれを採用するかを決定する。実際の統計解析は中央で一括して行うが、その際にかなり詳細な解析計画を書く必要がある。臨床医学者は解析計画を書くことに慣れていないため、統計学専門家と共同して行う必要がある。

研究提案書に含める項目は、Table 4 に示したように、背景・目的・解析に必要なデータ項目・解析計画・臨床的意義の 5 項目である。著者の研究提案書のテーマは「日本人におけるメタボリックシンドロームと生活習慣との関連性」であるが、その詳細を Table 4 に挙げたので参考にされたい。別に臨床研究者でなくとも、統計学専門家でも研究提案書を出すことは可能である。現に、次の節に述べるデータマイニングによる予後予測モデルの開発は、著者らが現在国際委員会へ提案中である。

3.7 予後予測モデルの研究

これらの患者ベースのコホート研究における最大の目標は、登録基準に見合った患者の予後

Table 4 An example of the proposal entitled "Association of the metabolic syndrome and life style for the Japanese population" in the REACH study

Background

Metabolic syndrome (MS) is one of the most interesting topics currently. Although we need to decrease the prevalence of metabolic syndrome, the key might be related to a daily life style such as education, family, and labor. Life style modification may be crucial to attack atherosclerotic diseases.

Objectives

To clarify the association of metabolic syndrome and life style followed by the identification of a risky life style with respect to atherosclerotic diseases.

Data requested

We only use the Japanese data at baseline;

Age, Sex, Live alone or not, Education, Labor status, Weight, Height, Waist, SBP, DBP, Fasting BP, Fasting CHL, Fasting TG, HDL, Smoking status, Information (Yes or No) of the medications prescribed: Lipid lowering, Cardiovascular, Antidiabetic agents.

Analysis plan

1. We define metabolic syndrome in Japan as follows:
2. We compute the prevalence of MS with respect to follows; Live alone, Education, Labor status, Age-strata (45-65, 65+), Sex, Smoking.
3. We compare the prevalence of MS among those taking medicine and controlled, those taking medicine but uncontrolled, those not taking medicine but high hypertension. The same thing would be conducted for hyperlipidemia and diabetes mellitus.

Clinical relevance

To avoid metabolic syndrome is a crucial for atherosclerotic disease. Lowering high blood pressure, triglyceride, blood glucose are of course very important. However, more fundamental issue must be to improve a daily life style. It is not clear at the moment whether or not unsound life style causes the development of atherosclerotic disease. Although the REACH data deal with a limited number of life style variables, we could find their effects on the atherosclerotic disease in a quantitative manner. In particular, life style such as education, family, and labor will be clarified.

(転帰)を予測し、リスクを軽減するには何を優先すればよいかといったアクションプランにつなげることである。従って、このような大規模のコホート研究データを用いて、適切な予後予測モデルを構築することが重要な課題と考えられる。REACH研究でもそのようなモデル化の研究がすでに始まっている。そのためのモデルとして汎用されるのがCox回帰モデルであるが、服薬率別に2年以内イベント発現率でみるほうが分かりやすい。その際にはLogistic回帰モデルを用いるべきである。経験的にも両方で結果に大きな差をもたらすことはなかった。ところで、予後予測モデルで問題になるのが、説明変数としてどのような項目を含めるかである。通常の回帰モデルでは主効果及び交互作用を含めることになるが、Breiman, et al. (1984)によるCARTやFriedman (1991)によるMARSに代表されるデータマイニング手法を用いると、もっと階層的かつ視覚的に危険因子を予後に関与させるような試みも可能である。そのための研究提案書を著者らは準備し、取り組み始めたところである。

4. 統計学専門家としての心得

大規模なコホート研究を順調に開始させるには、第一に臨床医学者と統計学専門家の協調がある。そのためには、統計学専門家も医学の中身を勉強する必要がある。第二には、計画書の十分な検討が挙げられる。それは科学性のみならず、実施可能性の検討も重要である。その中でも特に、必要症例数・追跡期間などの決定が統計学専門家の役割である。また、研究費の獲得に向けての研究費申請書の執筆においても、統計学専門家は積極的に関与することが望まれ

る。最後に、登録症例の推進（特に Web 入力が便利）は開始後の重要課題である。その際には、データの機密性と入力の簡便性を統計学専門家としてもよく考慮することが肝要であろう。

謝辞

全部で三種類のコホート研究（REACH, J-TRACE, MAGIC）に携わり、その計画段階において種々の意見交換をさせていただいた研究者の皆様に感謝申し上げます。また、本稿について有益なコメントをいただきました査読者にお礼申し上げます。なお、本研究は一部、科学研究費補助金基盤研究（A）No. 1620022 より支援を受けました。

参 考 文 献

- Bhatt D. L., Steg P. G., Ohman E. M., et al, for the REACH Registry Investigators (2006). International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis, *Journal of American Medical Association*, **295**: 180-189.
- Breiman L., Friedman J. H., Olshen R. A. and Stone, C. J. (1984). *Classification and Regression Trees*, Wadsworth.
- Friedman J. (1991). Multivariate adaptive regression splines, *Annals of Statistics*, **19**, 1-141 (with discussion).
- 池田康夫, 内山真一郎, 折笠秀樹, 他 (2005). 脳血管疾患・心疾患に伴う血管イベント発症に関する全国実態調査 (J-TRACE), 血栓止血学会誌, **16**, 678-682.
- Kelsey J. L., Whittemore A. S., Evans A. S., et al. (1996). *Methods in Observational Epidemiology* (2nd edition), Oxford University Press.
- Machin D., Campbell M., Fayers P., et al. (1997). *Sample size tables for clinical studies* (2nd edition), Blackwell Science.
- Miller A. B., Goff D.C. Jr., Bammann K., et al. (2005). Cohort studies, *Handbook of Epidemiology*, Springer-Verlag, 254-285.
- Ohman E. M., Bhatt D. L., Steg P. G., et al., on behalf of the REACH Registry Investigators (2006). The reduction of atherothrombosis for continued health (REACH) registry: an international, prospective, observational investigation in subjects at risk for atherothrombotic events -study design, *Am Heart J*, **151**, 786.e1-786.e10.
- Rosenbaum P. R. (2001). *Observational Studies* (2nd edition), Springer-Verlag.